

**UJI AKTIVITAS ANTIDIABETES TIPE 2 KELOMPOK SENYAWA FLOROTANIN
DARI ALGA COKLAT MELALUI PENDEKATAN *IN SILICO***

TESIS

diajukan untuk memenuhi sebagian syarat untuk memperoleh gelar Magister Sains
Program Magister Kimia



Oleh

Humairah Ansar Tohe

2105226

**PROGRAM STUDI MAGISTER KIMIA
DEPARTEMEN PENDIDIKAN KIMIA
FAKULTAS PENDIDIKAN MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS PENDIDIKAN INDONESIA
BANDUNG
2023**

**UJI AKTIVITAS ANTIDIABETES TIPE 2 KELOMPOK SENYAWA FLOROTANIN
DARI ALGA COKLAT MELALUI PENDEKATAN *IN SILICO***

Oleh:

Humairah Ansar Tohe

2105226

Tesis ini diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Magister Sains pada Program Studi Magister Kimia Departemen Pendidikan Kimia Fakultas Pendidikan Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

© Humairah Ansar Tohe 2023

Universitas Pendidikan Indonesia

Agustus 2023

Hak Cipta dilindungi Undang-Undang

Tesis ini tidak boleh diperbanyak seluruhnya atau sebagian, dengan dicetak ulang, difotokopi, atau cara lainnya tanpa izin penulis.

HALAMAN PENGESAHAN

HUMAIRAH ANSAR TOHE
2105226

UJI AKTIVITAS ANTIDIABETES TIPE 2 KELOMPOK SENYAWA FLOROTANIN
DARI ALGA COKLAT MELALUI PENDEKATAN *IN SILICO*

Disetujui dan disahkan oleh:

Pembimbing I,

Pembimbing II,



Dr. Heli Siti Halimatul Munawaroh, M.Si.
NIP. 197907302001122002



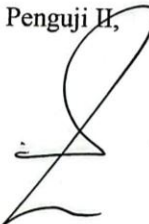
Dr. Siti Aisyah, S.Pd., M.Si.
NIP. 197509302001122001

Penguji I,

Penguji II,

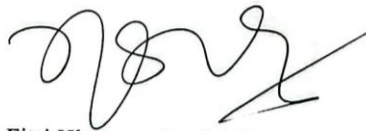


Prof. Dr. Florentina Maria Titin Supriyanti, M.Si.
NIP. 195810141986012001



Dr. Iqbal Musthapa, M.Si.
NIP. 197512232001121001

Mengetahui,
Ketua Program Magister Kimia FPMIPA UPI



Prof. Fitri Khoerunnisa, M.Si., Ph.D.
NIP. 197806282001122001

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis berjudul “Uji Aktivitas Antidiabetes Tipe 2 Kelompok Senyawa Florotanin dari Alga Coklat Melalui Pendekatan *In Silico*” ini beserta seluruh isinya merupakan karya saya sendiri. Saya tidak melakukan plagiasi maupun pengutipan dengan cara-cara yang tidak sesuai dengan etika ilmu yang berlaku dalam masyarakat keilmuan. Atas pernyataan ini, saya siap menanggung resiko/sanksi apabila dikemudian hari ditemukan adanya pelanggaran etika keilmuan atau ada klaim dari pihak lain terhadap keaslian karya saya ini.

Bandung, Agustus 2023

Yang membuat persetujuan

Humairah Ansar Tohe

NIM 2105226

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis haturkan ke hadirat Allah SWT atas dilimpahkannya rahmat, karunia, hidayah, dan kesehatan sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini. Shalawat serta salam tak lupa tecurahkan kepada nabi besar Muhammad SAW beserta keluarganya, sahabat-sahabatnya, dan juga umatnya hingga akhir zaman.

Tidak lupa dengan mengucapkan syukur Alhamdulillah, penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul **“Uji Aktivitas Antidiabetes Tipe 2 Kelompok Senyawa Florotanin dari Alga Coklat Melalui Pendekatan *In Silico*”**. Tesis ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Magister Sains di Program Studi Magister Kimia, Departemen Pendidikan Kimia, Fakultas Pendidikan Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Pendidikan Indonesia.

Penulis berharap tesis ini dapat meningkatkan wawasan dan kontribusi bagi penulis sendiri, pembaca, dan peneliti selanjutnya dalam bidang kimia. Penulis menyadari bahwa masih terdapat kekurangan pada tesis ini. Oleh karena itu, kritik dan saran yang bersifat membangun dari berbagai pihak selalu diharapkan untuk perbaikan dan penyempurnaannya.

Bandung, Agustus 2023

Penulis,

Humairah Ansar Tohe

NIM 2105226

UCAPAN TERIMA KASIH

Pelaksanaan penelitian dan penyusunan tesis ini akan sulit terlaksana tanpa adanya bantuan serta dukungan dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini, penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada seluruh pihak yang telah berpartisipasi dan membantu penulis mulai pelaksanaan penelitian hingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan tesis, terutama kepada:

1. Kedua orang tua penulis, adik-adik penulis, serta sanak keluarga besar penulis yang telah memberikan doa, nasihat, dan dukungan kepada penulis selama menempuh pendidikan.
2. Ibu Dr. Heli Siti Halimatul Munawaroh, M.Si. selaku pembimbing I yang telah memberikan arahan, bimbingan, motivasi, ilmu, nasehat, dukungan, kritik dan saran yang membangun selama penelitian hingga penyusunan tesis.
3. Ibu Dr. Siti Aisyah, S.Pd., M.Si. selaku pembimbing II yang telah memberikan arahan, bimbingan, kritik dan saran yang membangun dalam proses penelitian hingga penyusunan tesis.
4. Ibu Prof. Fitri Khoerunnisa, M.Si., Ph.D. selaku ketua program magister kimia FPMIPA UPI.
5. Ibu dan bapak dosen, laboran, serta staff di Departemen Pendidikan Kimia FPMIPA UPI yang telah memberikan banyak ilmu, kesempatan, dan bantuan selama penulis menuntut ilmu di Program Magister Kimia FPMIPA UPI.
6. Ibu Lilis Sumiyati, Rauza Tinur, Mia Widyaningsih, Risti Ragadhita, Karina Mulya Rizky serta teman-teman seperjuangan Magister Kimia FPMIPA UPI yang telah banyak memberikan dukungan dan bantuan dalam penyusunan tesis.
7. Selmi Fiqhi Khoiriah dan Ni Putu Yunika selaku adik-adik tingkat penulis yang telah memberikan bantuan dan dukungan terkait proses penelitian.
8. Seluruh pihak yang telah membantu penulis yang tidak bisa penulis sebutkan satu per satu.

Penulis mengucapkan terimakasih atas segala dukungan dari semua pihak yang telah membantu kelancaran penelitian serta penulisan tesis ini, semoga seluruh amal baik yang telah diberikan akan mendapat balasan yang berlipat ganda dari Allah SWT.

ABSTRAK

Diabetes melitus menjadi salah satu penyakit kronis yang paling umum di dunia. Penggunaan obat oral antidiabetes telah diteliti menunjukkan efek samping. Florotanin dari alga coklat merupakan senyawa bioaktif yang khas dan berpotensi menjadi alternatif penemuan kandidat obat antidiabetes. Penelitian ini bertujuan untuk menguji aktivitas antidiabetes tipe 2 kelompok senyawa florotanin dari alga coklat melalui pendekatan *in silico* dengan simulasi *molecular docking*. Melalui simulasi *docking* ditentukan afinitas pengikatan, interaksi molekuler, sisi pengikatan dan sifat inhibisi terhadap enzim yang berperan dalam regulasi karbohidrat yaitu enzim α -amilase, α -glukosidase, dan glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6DP). Perbandingan yang digunakan adalah akarbosa sebagai kontrol positif inhibitor α -amilase dan α -glukosidase, serta polidatin sebagai kontrol positif inhibitor G6DP. Tahapan penelitian meliputi preparasi protein target dan ligan uji, validasi metode *docking*, optimasi dan preparasi ligan, proses *docking*, visualisasi hasil dengan menggunakan Autodock Tools 1.5.7, Autodock Vina 1.1.2, Avogadro, BIOVIA *Discovery Studio* 2021, dan PyMOL. Uji farmakokinetik dan toksisitas juga dilakukan terhadap senyawa turunan florotanin menggunakan situs swissADME, ProTox-II, dan pkCSM. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa senyawa turunan florotanin memiliki afinitas pengikatan yang lebih rendah terhadap enzim α -amilase dibandingkan akarbosa, lebih tinggi terhadap α -glukosidase dan G6DP. Florotanin berinteraksi dengan ketiga enzim melibatkan ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, dan interaksi van der Waals dan melibatkan residu asam amino yang sama dengan kontrol positif. Florotanin menghambat ketiga enzim secara kompetitif dengan menempati sisi pengikatan yang sama dengan substrat dan kontrol positif inhibitor. Uji farmakokinetika menunjukkan 8 dari 15 senyawa florotanin memenuhi aturan Lipinski sebagai obat aktif secara oral dan memiliki nilai farmakokinetika (absorpsi, metabolisme, distribusi, dan ekskresi) yang baik. Sedangkan uji toksisitas menunjukkan bahwa semua senyawa florotanin diprediksi aman dan tidak menyebabkan gangguan pada tubuh. Berdasarkan hasil penelitian diketahui bahwa senyawa florotanin diantaranya trifuhalol, triflorethol, fucoflorethol, dan eckol berpotensi kuat untuk dimanfaatkan sebagai kandidat obat antidiabetes tipe-2. Pengujian lanjutan secara eskperimental diperlukan untuk mendukung data simulasi yang diperoleh.

Kata Kunci: Florotanin, antidiabetes, *in silico*, *molecular docking*

ABSTRACT

Diabetes mellitus is one of the most common chronic diseases in the world. The use of oral antidiabetic drugs has been studied to show side effects. Phlorotannin from brown algae is a unique bioactive compound and has the potential to be an alternative for finding antidiabetic drug candidates. This study aims to examine the antidiabetic activity of type 2 of the florotanin compound group from brown algae through an in silico approach with molecular docking simulations. Through docking simulations, binding affinities, molecular interactions, binding sites and inhibitory properties of enzymes that play a role in carbohydrate regulation, namely α -amylase, α -glucosidase, and glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6DP) were determined. The comparators used were acarbose as a positive control for α -amylase and α -glucosidase inhibitors, and polydatin as a positive control for G6PD inhibitors. The stages of the research included preparation of target proteins and test ligands, validation of docking method, optimization and preparation of ligands, docking process, visualization of results using Autodock Tools 1.5.7, Autodock Vina 1.1.2, Avogadro, BIOVIA Discovery Studio 2021, and PyMOL. Pharmacokinetic and toxicity tests were also carried out on phlorotannin derivative compounds. The results showed that florotanin derivatives had a lower binding affinity for α -amylase than acarbose, and higher for α -glucosidase and G6DP. Florotannin interacts with the third enzyme involving hydrogen bonds, hydrophobic interactions, and van der Waals interactions and involves the same amino acid residues as the positive control. Florotanin competitively inhibited the third enzyme with the same binding site contamination as the substrate and inhibitor positive control. Pharmacokinetic tests showed that 8 out of 15 florotanin compounds complied with Lipinski's rules as orally active drugs and had good pharmacokinetic values (absorption, metabolism, distribution and excretion). Meanwhile, toxicity tests show that all phlorotannin compounds are predicted to be safe and do not cause harm to the body. Based on the research results, it is known that florotanin compounds including trifuhalol, triflorethol, fucofloretol, and eckol have strong potential to be used as candidates for type-2 antidiabetic drugs. Further experimental testing is needed to support the simulation data obtained.

Keywords: Florotanin, antidiabetic, in silico, molecular docking

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN	iv
KATA PENGANTAR	v
UCAPAN TERIMA KASIH.....	vi
ABSTRAK.....	vii
ABSTRACT.....	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	5
1.3. Batasan Masalah	5
1.4. Tujuan Penelitian	5
1.5. Manfaat Penelitian	6
1.6. Struktur Organisasi Tesis.....	6
BAB 2 KAJIAN PUSTAKA	7
2.1. Diabetes Melitus Tipe 2.....	7
2.2. Regulasi Karbohidrat dalam Tubuh.....	12
2.3. Senyawa Florotanin Alga Coklat.....	21
2.4. Pendekatan <i>In Silico</i> dengan <i>Molecular Docking</i>	23
2.5. Enzim α -Amilase	25
2.6. Enzim α -Glukosidase	27
2.7. Enzim G6DP.....	28
2.8. Farmakokinetik dan Toksisitas	30
BAB 3 METODE PENELITIAN	31
3.1. Waktu dan Tempat Penelitian.....	31

3.2. Alat dan Bahan Penelitian	31
3.3. Prosedur Penelitian	34
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	40
4.1. Interaksi Molekuler Berdasarkan Pendekatan <i>In Silico</i> dengan Simulasi <i>Molecular Docking</i>	40
4.1.1. Validasi <i>Metode Docking</i>	40
4.1.2. Afinitas Pengikatan Senyawa Florotanin dengan Enzim Regulasi Karbohidrat	45
4.1.3. Interaksi Molekuler Kompleks Senyawa Florotanin dengan Enzim Regulasi Karbohidrat	51
4.1.4. Sisi Pengikatan dan Sifat Inhibisi Kompleks Senyawa Florotanin dengan Enzim Regulasi Karbohidrat	59
4.2. Uji Farmakokinetik	61
4.3. Uji Toksisitas	65
4.4. Prediksi Potensi Aktivitas Antidiabetes Senyawa Florotanin	66
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	70
5.1. Kesimpulan	70
5.2. Saran	70
DAFTAR PUSTAKA	70
DAFTAR LAMPIRAN.....	81

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.	Etiologi dari patogenesis diabetes melitus tipe 2	8
Gambar 2.2.	Gangguan toleransi glukosa oleh sebelas organ.....	9
Gambar 2.3.	Struktur insulin.....	13
Gambar 2.4.	Mekanisme aksi insulin.....	15
Gambar 2.5	Mekanisme aksi metformin	18
Gambar 2.6.	Mekanisme aksi α -glukosidase dan α -amilase	20
Gambar 2.7.	Struktur kimia floroglucinol dan subkelas florotanin	21
Gambar 2.8.	Alga coklat <i>Sargassum polycystum</i>	22
Gambar 2.9.	Gambaran interaksi protein target dengan ligan dalam <i>molecular docking</i>	24
Gambar 2.10	Struktur 3D enzim α -amilase	26
Gambar 2.11.	Mekanisme reaksi penghambatan α -amilase.....	26
Gambar 2.12.	Struktur 3D enzim α -glukosidase.....	27
Gambar 2.13.	Mekanisme reaksi penghambatan α -glukosidase	27
Gambar 2.14.	Struktur 3D enzim G6PD	28
Gambar 2.15.	Mekanisme reaksi penghambatan G6PD	29
Gambar 3.1.	Bagan alir penelitian	35
Gambar 3.2.	Bagan alir tahapan <i>molecular docking</i>	39
Gambar 4.1.	Afinitas pengikatan kompleks senyawa florotanin dengan α -amilase	46
Gambar 4.2.	Afinitas pengikatan kompleks senyawa florotanin dengan α -glukosidase	49
Gambar 4.3.	Afinitas pengikatan kompleks senyawa florotanin dengan G6DP	50
Gambar 4.4.	Struktur dieckol, fucotriflorethol, dan diphlorethohydroxycarmalol	47
Gambar 4.5.	Visualisasi hasil <i>docking</i> kompleks enzim-ligan uji secara 2D dan 3D.....	58
Gambar 4.6.	Pengikatan ligan kompleks enzim-ligan uji	60

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Kriteria diabetes, prediabetes, dan normal.....	12
Tabel 2.2. Kelas obat yang digunakan dalam terapi farmakologi DM	16
Tabel 3.1. Struktur senyawa florotanin	32
Tabel 3.2. Hasil validasi <i>molecular docking</i>	38
Tabel 4.1. Hasil RMSD dan afinitas pengikatan pada validasi <i>docking</i>	41
Tabel 4.2. Jenis interaksi dan residu asam amino hasil validasi <i>docking</i>	43
Tabel 4.3. Interaksi senyawa florotanin terhadap reseptor	46
Tabel 4.4. Perbandingan residu asam amino ligan uji dan kontrol	56
Tabel 4.5. Klasifikasi ikatan hidrogen pada kompleks reseptor-ligan dan kompleks reseptor-kontrol	59
Tabel 4.6. Skrining Lipinski pada senyawa florotanin	61
Tabel 4.7. Uji farmakokinetik senyawa florotanin.....	63
Tabel 4.8. Uji toksisitas senyawa florotanin	65
Tabel 4.9. Prediksi potensi aktivitas antidiabetes senyawa florotanin.....	67

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Hasil Validasi <i>Molecular Docking</i>	81
Lampiran 2.	<i>Binding energy</i> senyawa turunan florotanin dengan ketiga enzim	82
Lampiran 3.	Preparasi Protein Target.....	83
Lampiran 4.	Overlapping Ligan Natif	84
Lampiran 5.	Optimasi Senyawa Uji Florotanin.....	85
Lampiran 6.	Interaksi Molekuler Kompleks Enzim α -amilase-florotanin	89
Lampiran 7.	Interaksi Molekuler Kompleks Enzim α -glukosidase-florotanin.....	94
Lampiran 8.	Interaksi Molekuler Kompleks Enzim G6PD-florotanin	99
Lampiran 9.	Pengikatan Ligan Pada Sisi Aktif α -amilase.....	102
Lampiran 10.	Pengikatan Ligan Pada Sisi Aktif α -glukosidase	105
Lampiran 11.	Pengikatan Ligan Pada Sisi Aktif G6PD	106

DAFTAR PUSTAKA

- Abdullah, S. S., Putra, P. P., Antasionasti, I., Rundengan, G., Suoth, E. J., Abdullah, R. P. I., & Abdullah, F. (2022). Analisis sifat fisikokimia, farmakokinetik dan toksikologi pada pericarpium pala (*Myristica fragrans*) secara artificial intelligence. *Chemistry Progress*, *14*(2), 81-92.
- Ahsana, D., Andika, A., & Nashihah, S. (2021). Molecular docking study of flavonoid compounds in the guava leaves (*Psidium Guajava* L.) which has potential as anti-inflammatory COX-2 inhibitors. *Lambung Farmasi: Jurnal Ilmu Kefarmasian*, *2*(2), 67-79.
- Alief, C. M., & Manalu, J. L. (2020). Perbandingan Efektivitas Dosis Ekstrak Biji Alpukat yang Diproses dengan Milling terhadap Penurunan Kadar Gula Darah pada Tikus. *Damianus Journal of Medicine*, *19*(1), 30-36.
- Ananto, A. D. (2019). Analisis QSAR Senyawa Turunan Meisoindigo Sebagai Antikanker Payudara. *AMINA*, *1*(1), 1-5.
- Arguelles, E. D. (2022). Preliminary Studies on the Potential Antioxidant and Antidiabetic Activities of *Sargassum polycystum* C. Agardh (Phaeophyceae, Ochrophyta). *Jordan Journal of Biological Sciences*, *15*(3).
- Arwansyah, A., Ambarsari, L., & Sumaryada, T. I. (2014). Simulasi *Docking* Senyawa Kurkumin Dan Analognya Sebagai Inhibitor Reseptor Androgen Pada Kanker Prostat. *Current Biochemistry*, *1*(1), 11–19.
- Askarzadeh, M., Azizian, H., Adib, M., Mohammadi-Khanaposhtani, M., Mojtavavi, S., Faramarzi, M. A., & Mahdavi, M. (2022). Design, synthesis, in vitro α -glucosidase inhibition, docking, and molecular dynamics of new phthalimide-benzenesulfonamide hybrids for targeting type 2 diabetes. *Scientific Reports*, *12*(1), 10569.
- Banerjee, P., Eckert, A. O., Schrey, A. K., & Preissner, R. (2018). ProTox-II: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic acids research*, *46*(W1), W257-W263.
- Belete, T. M. (2020). A recent achievement in the discovery and development of novel targets for the treatment of type-2 diabetes mellitus. *Journal of experimental pharmacology*, *12*(1), 1-15.

- Bhattacharjee, R., Mitra, A., Dey, B., & Pal., A. (2014). Exploration of anti-diabetic potentials amongst marine species-a mini review. *Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences*, 4(2), 65-73.
- Bogolitsyn, K., Dobrodeeva, L., Druzhinina, A., Ovchinnikov, D., Parshina, A., & Shulgina, E. (2019). Biological activity of a polyphenolic complex of Arctic brown algae. *Journal of Applied Phycology*, 31(5), 3341-3348.
- Cahyani, F. N., Ardiana, R., Khasanah, D. U., Dewi, A. S., & Adianingsih, O. R. (2021). Pengembangan dan Optimasi Kapsul Mikrosfer Ekstrak Licorice sebagai Bentuk Sediaan Oral Extended Release Kanker Payudara. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, 7(1), 63-70.
- Catarino, M. D., Silva, A. M., Mateus, N., & Cardoso, S. M. (2017). Optimization of phlorotannins extraction from *Fucus vesiculosus* and evaluation of their potential to prevent metabolic disorders. *Marine Drugs*, 17(3), 162.
- Chaudhury, A., Duvoor, C., Reddy Dendi, V. S., Kraleti, S., Chada, A., Ravilla, R., Marco, A., Shekhawat, N. S., Montales, M. T., Kuriakose, K., Sasapu, A., Beebe, A., Patil, N., Musham, C. K., Lohani, G. P., & Mirza, W. (2017). Clinical review of antidiabetic drugs: implications for type 2 diabetes mellitus management. *Frontiers in endocrinology*, 8(6), 1-12.
- Chaudhary, K. K., & Mishra, N. (2016). A review on *molecular docking*: novel tool for drug discovery. *Databases*, 3(4), 1029.
- Darusman, F., & Fakhri, T. M. (2021). Comprehensive in silico analysis of christinin molecular behaviour from *Ziziphus spina-christi* leaves on *Propionibacterium acnes*. *Pharmaceutical Sciences and Research*, 8(1), 55-64.
- De Souza, P. M., & Magalhães, P. D. O. (2010). Application of microbial α -amylase in industry- A review. *Brazilian journal of microbiology*, 41, 850-861.
- DeBenedictis, E. P., & Ketten, S. (2019). Mechanical unfolding of alpha-and beta-helical protein motifs. *Soft Matter*, 15(6), 1243-1252.
- Deshmukh, C. D., Jain, A., & Nahata, B. (2015). Diabetes mellitus: a review. *Int. J. Pure Appl. Biosci*, 3(3), 224-230.
- Du, X., Li, Y., Xia, Y. L., Ai, S. M., Liang, J., Sang, P., ... & Liu, S. Q. (2016). Insights into protein–ligand interactions: mechanisms, models, and methods. *International journal of molecular sciences*, 17(2), 144.

- Febrinasari, R. P., Sholikhah, T. A., Pakha, D. N., & Putra, S. E. Diabetes melitus di era pandemi covid-19. *Buku saku diabetes melitus untuk awam*, 45.
- Fernando, I. P. S., Lee, W., & Ahn, G. (2022). Marine algal flavonoids and phlorotannins; an intriguing frontier of biofunctional secondary metabolites. *Critical Reviews in Biotechnology*, 42(1), 23-45.
- Ferreira, L. T., Borba, J. V., Moreira-Filho, J. T., Rimoldi, A., Andrade, C. H., & Costa, F. T. M. (2021). QSAR-based virtual screening of natural products database for identification of potent antimalarial hits. *Biomolecules*, 11(3), 459.
- Fitrianita, A., Yardi, Y., & Musir, A. (2018). Uji efek antihiperlikemia ekstrak etanol 70% daun kecombrang (*Etlingera elatior*) pada tikus sprague dawley dengan penginduksi aloksan. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 14(1), 9-16.
- Gao, H., Huang, Y. N., Gao, B., Li, P., Inagaki, C., & Kawabata, J. (2008). Inhibitory effect on α -glucosidase by *Adhatoda vasica* Nees. *Food Chemistry*, 108(3), 965-972.
- Ghannoum, O., Caemmerer, S. V., Taylor, N., & Millar, A. H. (2017). *Carbon dioxide assimilation and respiration*.
- Glittenberg, D. (2012). Starch-based biopolymers in paper, corrugating, and other industrial applications. *Polymer Science: A Comprehensive Reference*, 10(1), 165-193.
- Gunathilaka, T. L., Samarakoon, K., Ranasinghe, P., & Peiris, L. D. C. (2020). Antidiabetic potential of marine brown algae—a mini review. *Journal of diabetes research*, 2020.
- Hamed, S. M., Abd El-Rhman, A. A., Abdel-Raouf, N., & Ibraheem, I. B. (2018). Role of marine macroalgae in plant protection & improvement for sustainable agriculture technology. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*, 7(1), 104-110.
- Hartanti, I. R., Putri, A. A., AS, N. A., Triadenda, A. L., Laelasari, E., Suhandi, C., & Muchtaridi, M. (2022). Molecular Docking Senyawa Xanton, Benzofenon, Dan Triterpenoid Sebagai Antidiabetes Dari Ekstrak Tumbuhan *Garcinia Cowa*. *Jurnal Kimia*, 16(1), 72-83.
- Hasan, M., & Mohieldein, A. (2016). In vivo evaluation of anti diabetic, hypolipidemic, antioxidative activities of Saudi date seed extract on streptozotocin induced diabetic rats. *J Clin Diagn Res*, 10(3).
- Hernández-Santoyo, A., Tenorio-Barajas, A. Y., Altuzar, V., Vivanco-Cid, H., & Mendoza-Barrera, C. (2013). Protein-protein and protein-ligand docking. *Protein engineering-technology and application*, 63-81.

- Hidayati, A., Siswandono, S., & Riwanti, P. (2019). Studi *in silico* dan hubungan kuantitatif struktur terhadap aktivitas tanaman mangrove (*Avicennia marina* (Forssk.) Vierh.) sebagai antidiabetes. *Journal of Pharmacy Science and Technology*, 2(1), 112-125.
- Homayun, B., Lin, X., & Choi, H. J. (2019). Challenges and recent progress in oral drug delivery systems for biopharmaceuticals. *Pharmaceutics*, 11(3), 129.
- Hörber, S., Achenbach, P., Schleicher, E., & Peter, A. (2020). Harmonization of immunoassays for biomarkers in diabetes mellitus. *Biotechnology advances*, 39, 107359.
- Hua, S. (2020). Advances in oral drug delivery for regional targeting in the gastrointestinal tract-influence of physiological, pathophysiological and pharmaceutical factors. *Frontiers in pharmacology*, 11, 524.
- Husni, A., Sulistyono, R. P., Rahma, S. A., Nugraheni, P. S., & Budhiyanti, S. A. (2020). In vitro antidiabetic activity of *Sargassum hystrix* extract and its ethyl acetate fractions. *Sys. Rev. Pharm*, 11, 859-865.
- Ingle, P. V., Yin, S. B., Ying, B. J., Leong, B. K., Xin, T. Z., Hwa, L. T., & Mun, L. T. (2018). Current trends in pharmacological treatment of type II diabetes mellitus. *Int J Pharmacol Res Rev*, 7, 1-15.
- International Diabetes Federation. (2021). *IDF Diabetes Atlas 10th edition*.
- Istyastono, E. P. (2018). *Rancangan Obat dan Penapisan Virtual Berbasis Struktur*. Yogyakarta. Sanata Dharma University Press.
- Jahangir, M. A., Bhisht, P., Muheem, A., & Imam, S. S. (2017). Diabetes: pharmacological history and future management strategies. *Pharmaceutical Bioprocessing*, 5(4), 54-65.
- Kaur, N., Kumar, V., Nayak, S. K., Wadhwa, P., Kaur, P., & Sahu, S. K. (2021). Alpha-amylase as molecular target for treatment of diabetes mellitus: A comprehensive review. *Chemical Biology & Drug Design*, 98(4), 539-560.
- Kemenkes RI. (2020). InfoDATIN 2020 diabetes melitus. *Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI*.
- Khodarahmi, G., Asadi, P., Farrokhpour, H., Hassanzadeh, F., & Dinari, M. (2015). Design of novel potential aromatase inhibitors via hybrid pharmacophore approach: Docking improvement using the QM/MM method. *RSC Advances*, 5(71), 58055–58064.
- Koolman, J., & Röhm, K. H. (2001). *Atlas berwarna & teks biokimia: (Color atlas of biochemistry)*. Hipokrates.

- Kooti, W., Farokhipour, M., Asadzadeh, Z., Ashtary-Larky, D., & Asadi-Samani, M. (2016). The role of medicinal plants in the treatment of diabetes: a systematic review. *Electronic physician*, 8(1), 1832.
- Krentz, A. J., & Bailey, C. J. (2005). Oral antidiabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 65, 385-411.
- Laksmiani, N. P. L., & Nugraha, I. P. W. (2019). Depigmentation activity of secang (Caesalpinia sappan L.) Extract through tyrosinase, tyrosinase related protein-1 and dopachrome tautomerase inhibition. *Biomedical and Pharmacology Journal*, 12(2), 799-808.
- Lee, S. H., & Jeon, Y. J. (2013). Anti-diabetic effects of brown algae derived phlorotannins, marine polyphenols through diverse mechanisms. *Fitoterapia*, 86, 129-136.
- Li, Y., Fu, X., Duan, D., Liu, X., Xu, J., & Gao, X. (2017). Extraction and identification of phlorotannins from the brown alga, *Sargassum fusiforme* (Harvey) Setchell. *Marine drugs*, 15(2), 49.
- Lin, X., & Liu, M. (2012). Bromophenols from marine algae with potential anti-diabetic activities. *Journal of Ocean University of China*, 11(4), 533-538.
- Lin, R. B., He, Y., Li, P., Wang, H., Zhou, W., & Chen, B. (2019). Multifunctional porous hydrogen-bonded organic framework materials. *Chemical Society Reviews*, 48(5), 1362-1389.
- Lins, L., & Brasseur, R. (1995). The hydrophobic effect in protein folding. *The FASEB journal*, 9(7), 535-540.
- Lipinski, C.A, Lombardo, F., Dominy, B.W., & Feeney, P.J. (2001). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Deliv Rev*, 46, 3–26.
- Lodish H., Berk A., Zipursky S. L., Matsudaira P. (2000). *Molecular Cell Biology*. 4th Edn. New York, NY: Freeman
- Maftucha, N., Manalu, R., Amelia, R., Cordia, P., & Bupu, R. (2022). Potensi Senyawa Turunan Xanton dari Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.) Sebagai Inhibitor Protein *Mycobacterium tuberculosis*: Studi In Silico. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, 7(2), 123-128.
- Martínez, J. H. I., & Castañeda, H. G. T. (2013). Preparation and chromatographic analysis of phlorotannins. *Journal of Chromatographic Science*, 51(8), 825-838.

- Moon, H. E., Islam, M. N., Ahn, B. R., Chowdhury, S. S., Sohn, H. S., Jung, H. A., & Choi, J. S. (2011). Protein tyrosine phosphatase 1B and α -glucosidase inhibitory phlorotannins from edible brown algae, *Ecklonia stolonifera* and *Eisenia bicyclis*. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 75(8), 1472-1480.
- Montero, L., Sánchez-Camargo, A. P., García-Cañas, V., Tanniou, A., Stiger-Pouvreau, V., Russo, M., & Ibáñez, E. (2016). Anti-proliferative activity and chemical characterization by comprehensive two-dimensional liquid chromatography coupled to mass spectrometry of phlorotannins from the brown macroalga *Sargassum muticum* collected on North-Atlantic coasts. *Journal of Chromatography A*, 1428, 115-125.
- Motiejunas, D., & Wade, R. (2006). Structural, Energetics, and Dynamic Aspects of Ligand-Receptor Interactions.
- Mukherjee, D., & Ahmad, R. (2015). Glucose-6-phosphate dehydrogenase activity during N'-nitrosodiethylamine-induced hepatic damage. *Achievements in the life Sciences*, 9(1), 51-56.
- Munawaroh, H. S. H., Gumilar, G. G., Nurjanah, F., Yuliani, G., Aisyah, S., Kurnia, D., ... & Show, P. L. (2020). In-vitro molecular docking analysis of microalgae extracted phycocyanin as an anti-diabetic candidate. *Biochemical Engineering Journal*, 161, 107666.
- Nanjan, M. J., Mohammed, M., Kumar, B. P., & Chandrasekar, M. J. N. (2018). Thiazolidinediones as antidiabetic agents: A critical review. *Bioorganic chemistry*, 77, 548-567.
- Nugraha, M. R., & Hasanah, A. N. (2018). Review Artikel: Pengujian Aktivitas Antidiabetes. *Farmaka*, 16(3).
- Palanisamy, S., Yien, E. L. H., Shi, L. W., Si, L. Y., Qi, S. H., Ling, L. S. C., Lun, T. L., & Chen, Y. N. (2018). Systematic review of efficacy and safety of newer antidiabetic drugs approved from 2013 to 2017 in controlling HbA1c in diabetes patients. *Pharmacy*, 6(3), 57.
- Peñalver, R., Lorenzo, J. M., Ros, G., Amarowicz, R., Pateiro, M., & Nieto, G. (2020). Seaweeds as a functional ingredient for a healthy diet. *Marine Drugs*, 18(6), 301.
- PERKENI. (2021). Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia (1st ed.).
- Pernicova, I., & Korbonits, M. (2014). Metformin—mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nature Reviews Endocrinology*, 10(3), 143-156.

- Pires, D. E., Kaminskas, L. M., & Ascher, D. B. (2018). Prediction and optimization of pharmacokinetic and toxicity properties of the ligand. *Computational drug discovery and design*, 271-284.
- Pramono, L. A. (2015). Plants and herbs for therapy of diabetes. *Medical Journal of Indonesia*, 24(2), 67-9.
- Pratama, A. A., Rifai, Y., & Marzuki, A. (2017). Docking Molekuler Senyawa 5, 5'-Dibromometilsesamin. *Majalah Farmasi dan Farmakologi*, 21(3), 67-69.
- Putri, T. A., Ruyani, A., & Nugraheni, E. (2017). Uji Efek Pemberian Ekstrak Metanol Daun Beluntas (*Pluchea indica L*) terhadap Kadar Glukosa dan Trigliserida Darah Mencit (*Mus musculus*) yang Diinduksi Sukrosa. *Jurnal Kedokteran Raflesia*, 3(1).
- Rachmania, R. A., Supandi, S., & Cristina, F. A. D. (2016). Analisis penambatan molekul senyawa flavonoid buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl.) pada reseptor α -glukosidase sebagai antidiabetes. *PHARMACY: Jurnal Farmasi Indonesia (Pharmaceutical Journal of Indonesia)*, 13(02), 239-251.
- Ragan, M. A. & Glombitza, K.W. (1986). Phlorotannins, brown algal polyphenols. *Prog. Phycol. Res.* 4:130-241.
- Rahmat, N. N., Hartono, D., & Laili, N. (2020). Persepsi dan perilaku konsumsi obat herbal penderita diabetes mellitus tipe 2 di Desa Pesisir Kecamatan Gending Kabupaten Probolinggo. *Journal of Nursing Care and Biomoleculer*, 5(1), 41-48.
- Rashid, M. A., Khatib, F., & Sattar, A. (2015). Protein preliminaries and structure prediction fundamentals for computer scientists. *An Arxiv Preprint*.
- Rena, G., Pearson, E. R., & Sakamoto, K. (2013). Molecular mechanism of action of metformin: old or new insights?. *Diabetologia*, 56, 1898-1906.
- Renitta, R. E., Narayanan, R., PJ, J. C., & Samrot, A. V. (2020). Antidiabetic potential of methanolic extracts of *Sargassum wightii* in streptozotocin induced diabetic mice. *Biocatalysis and agricultural biotechnology*, 28, 101763.
- Riyaphan, J., Pham, D. C., Leong, M. K., & Weng, C. F. (2021). *In silico* Approaches to Identify Polyphenol Compounds as α -Glucosidase and α -Amylase Inhibitors against Type-II Diabetes. *Biomolecules*, 11(12), 1877.

- Rohilah, Siti. (2021). Kajian Potensi Florotanin *Sargassum Muticum* Sebagai Kandidat Antidiabetes Tipe-2 Berdasarkan Studi Molecular Docking. *Skripsi*. Fakultas Pendidikan Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Pendidikan Indonesia, Bandung.
- Sani K, F., Samudra, A., & Oktarina, W. (2017). Pengaruh air rebusan daun sukun (*Artocarpus altilis*) terhadap kadar gula darah mencit putih jantan yang diinduksi glukosa. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, 2(1), 147-157.
- Sari, I. W., Junaidin, J., & Pratiwi, D. (2020). Studi *Molecular docking* Senyawa Flavonoid Herba Kumis Kucing (*Orthosiphon Stamineus B.*) pada Reseptor α -Glukosidase sebagai Antidiabetes Tipe 2. *Jurnal Farmagazine*, 7(2), 54-60.
- Schwartz, S. S., Epstein, S., Corkey, B. E., Grant, S. F., Gavin III, J. R., & Aguilar, R. B. (2016). The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the β -cell–centric classification schema. *Diabetes care*, 39(2), 179-186.
- Shankar, T. S. M., Lalitha, S. K., Datsgiri, J., & Babu, M. N. (2016). A over view on *molecular docking*. *American Journal of Biological and Pharmaceutical Research*, 3(2): 83-89.
- Shen, Y., Prinyawiwatkul, W., & Xu, Z. (2019). Insulin: a review of analytical methods. *Analyst*, 144(14), 4139-4148.
- Shin, E. S., Park, J., Shin, J. M., Cho, D., Cho, S. Y., Shin, D. W., ... & Lee, T. R. (2008). Catechin gallates are NADP⁺-competitive inhibitors of glucose-6-phosphate dehydrogenase and other enzymes that employ NADP⁺ as a coenzyme. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 16(7), 3580-3586.
- Singh, S., Anand, A., & Srivastava, P. K. (2012). Regulation and properties of glucose-6-phosphate dehydrogenase: A review. *Int J Plant Physiol Biochem*, 4(1), 1-19.
- Sinurat, M. R., Rahmayanti, Y., & Rizarullah, R. (2021). Uji Aktivitas Antidiabetes Senyawa Baru Daun Yakon (*Smallanthus sonchifolius*) sebagai Inhibitor Enzim DPP-4: Studi in Silico. *JUPI (Jurnal IPA & Pembelajaran IPA)*, 5(2), 138-150.
- Stein, S. A., Lamos, E. M., & Davis, S. N. (2013). A review of the efficacy and safety of oral antidiabetic drugs. *Expert opinion on drug safety*, 12(2), 153-175.
- Suherlan, S., Rohayah, R., & Fakhri, T. M. (2021). Uji Aktivitas Antikanker Payudara Senyawa Andrografolida Dari Tumbuhan Sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm F) Ness.) Terhadap Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER-2) Secara In Silico. *Jurnal Ilmiah Farmasi Farmasyifa*, 4(2).

- Szymczak-Pajor, I., Wenclewska, S., & Śliwińska, A. (2022). Metabolic action of metformin. *Pharmaceuticals*, 15(7), 810.
- Tangvarasittichai, S. (2015). Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. *World journal of diabetes*, 6(3), 456.
- Thomas, N. V., & Kim, S. K. (2011). Potential pharmacological applications of polyphenolic derivatives from marine brown algae. *Environmental toxicology and pharmacology*, 32(3), 325-335.
- Tjahjono, D. H., & Hamzah, N. (2013). Studi Hubungan Kuantitatif StrukturAktivitas, Fitur Farmakofor, dan Docking Molekuler Senyawa Turunan Pirazolo-[3, 4-d]-Pirimidin sebagai Inhibitor Mer Tirosin Kinase. *Acta Pharmaceutica Indonesia*, 38(1), 1-10.
- Titlyanov, A. E., Titlyanova, V. T., Li, X., & Huang, H. (2016). *Coral reef marine plants of Hainan island*. Academic Press.
- Unnikrishnan, P. S., Suthindhiran, K., & Jayasri, M. A. (2015). Antidiabetic potential of marine algae by inhibiting key metabolic enzymes. *Frontiers in Life Science*, 8(2), 148-159.
- Unnikrishnan, P. S., & Jayasri, M. A. (2018). Marine algae as a prospective source for antidiabetic compounds—a brief review. *Current Diabetes Reviews*, 14(3), 237-245.
- Wahyuningrum, R., Wahyono, D., Mustofa, M., & Prabandari, Y. S. (2020). Masalah-Masalah terkait Pengobatan Diabetes Melitus Tipe 2: Sebuah Studi Kualitatif. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*, 9(1), 26-42.
- Weni, M., Safithri, M., & Seno, D. S. H. (2020). Molecular Docking of Active Compounds Piper crocatum on the A-Glucosidase Enzyme as Antidiabetic. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 7(2), 64-72.
- Whiting, D. R., Guariguata, L., Weil, C., & Shaw, J. (2011). IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes research and clinical practice*, 94(3), 311-321.
- WHO. (2016). *Global Reports on Diabetes. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data*.
- Wu, F., Zhou, Y., Li, L., Shen, X., Chen, G., Wang, X., Liang, X., Tan, M., & Huang, Z. (2020). Computational approaches in preclinical studies on drug discovery and development. *Frontiers in chemistry*, 8(726), 1-32.

- Xie, N. Z., Du, Q. S., Li, J. X., & Huang, R. B. (2015). Exploring strong interactions in proteins with quantum chemistry and examples of their applications in drug design. *PloS one*, *10*(9), e0137113.
- Zhang, R., Yuen, A. K., Magnusson, M., Wright, J. T., de Nys, R., Masters, A. F., & Maschmeyer, T. (2018). A comparative assessment of the activity and structure of phlorotannins from the brown seaweed *Carpophyllum flexuosum*. *Algal research*, *29*, 130-141.